

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10007584 A**(43) Date of publication of application: **13 . 01 . 98**

(51) Int. Cl.

A61K 38/00
A61K 38/00
A61K 9/107
A61K 47/22
// C07K 7/64

(21) Application number: **09050718**(22) Date of filing: **05 . 03 . 97**(30) Priority: **05 . 03 . 96 KR 96 9605731**(71) Applicant: **HANMI PHARMACEUT IND CO LTD**

(72) Inventor: **WOO JONG SOO**
SONG YOUNG HEON
LEE YOUNG SIN
CHIN SHOKYU
HAN YONG HAE
LEE YOUNG JOO

(54) CYCLOSPORIN-CONTAINING EXTERNAL PREPARATION AND ITS PRODUCTION

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an external preparation excellent in stability, penetration to the skin, application feeling to the skin and contact feeling free from an unpleasant feeling such as irritation, by dispersing a cyclosporin-containing spontaneously emulsified emulsion into a hydrogel.

SOLUTION: A spontaneously emulsified emulsion containing a cyclosporin such as cyclosporin A and an amphipathic nonalcoholic solvent having $\approx 200^{\circ}\text{C}$ boiling point such as dimethyl isosorbitol, propylene carbonate or an N-alkyl-2- pyrrolidone as a solubilization and absorption promoter is dispersed into a hydrogel to give the objective external preparation containing the extremely uniformly dispersed cyclosporin.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-7584

(43) 公開日 平成10年(1998) 1月13日

| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|--------|---------------|---------------------|
| A 6 1 K 38/00 | ADA | | A 6 1 K 37/02 | ADA |
| | ABE | | 9/107 | ABAS |
| 9/107 | ABA | | 47/22 | E |
| 47/22 | | | C 0 7 K 7/64 | |
| // C 0 7 K 7/64 | | | A 6 1 K 37/02 | ABE |
| | | | 審査請求 有 | 請求項の数19 OL (全 13 頁) |

(21) 出願番号 特願平9-50718

(22) 出願日 平成9年(1997) 3月5日

(31) 優先権主張番号 5 7 3 1

(32) 優先日 1996年3月5日

(33) 優先権主張国 韓国 (K R)

(71) 出願人 594111605

韓美薬品工業株式会社

大韓民国京畿道華城郡八歟面下楮里893-5

(72) 発明者 禹 鍾守

大韓民国京畿道水原市長安区チョンチョン洞チョンチョン住公アパート118-203

(72) 発明者 宋 ▲ヨン▼董

大韓民国京畿道平澤市芝山洞第一アパート102-1011

(74) 代理人 弁理士 小谷 悦司 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サイクロスポリン含有外用剤およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 優れた皮膚透過性を有すると共に、薬理学的に有用で且つ安定性の高いサイクロスポリン含有外用剤を提供する。

【解決手段】 ヒドロゲル中に、サイクロスポリンを含有する自発乳化エマルジョンを分散させた外用剤である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒドロゲル中に、サイクロスポリンを含有する自発乳化エマルジョンを分散させたものであることを特徴とするサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項2】 前記自発乳化エマルジョンは、可溶化吸収促進剤として、200℃以上の沸点を有する両親媒性の非アルコール性溶媒を含有する請求項1に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項3】 サイクロスポリンがサイクロスポリンAである請求項1または2に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項4】 前記可溶化吸収促進剤が、ジメチルイソソルビド、プロピレンカーボネート及びN-アルキル-2-ピロリドンよりなる群から選択される1種である請求項2に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項5】 前記可溶化吸収促進剤を2種以上含有する請求項4に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項6】 前記可溶化吸収促進剤が、ジメチルイソソルビドまたはN-メチル-2-ピロリドンである請求項4に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項7】 前記可溶化吸収促進剤がN-メチル-2-ピロリドンである請求項6に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項8】 前記外用剤は、更に、界面活性剤、オイル成分、ゲル化剤、精製水及びアルカリ化剤よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する請求項1～7のいずれかに記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項9】 前記界面活性剤が、天然植物性オイルのトリグリセリドとポリアルキレンポリオールとのトランスエステル化反応生成物、天然植物性オイルとポリオキシエチレングリコールのエステル化反応生成物、水素化植物性オイルとポリオキシエチレングリコールのエステル化反応生成物、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、及びアルキルポリオキシエチレンエーテルよりなる群から選択される少なくとも1種である請求項8に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項10】 前記界面活性剤が、天然植物性オイルのトリグリセリドとポリアルキレンポリオールとのトランスエステル化反応生成物である請求項9に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項11】 前記オイル成分が、HLBが10以下の中級脂肪酸トリグリセリド、植物性オイルまたは動物性オイルである請求項8に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項12】 前記オイル成分が、精製魚油、コーン油、またはカプリル酸／カプリン酸トリグリセリドである請求項11に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項13】 前記オイル成分が、HLBが10以下であるオイルと、HLBが10以上であるオイルの混合

2

物である請求項8に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項14】 前記ゲル化剤が、セルロース誘導体、カルボキシビニルポリマー及びポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体よりなる群から選択される少なくとも1種である請求項8に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項15】 前記ゲル化剤がカルボキシビニルポリマーである請求項14に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項16】 重量基準で、サイクロスポリン：0.1～10%、可溶化吸収促進剤：0.5～50%、界面活性剤：0.4～40%、オイル成分：0.4～40%、ゲル化剤：0.1～5%、精製水：0.1～90%、アルカリ化剤：0.01～3.5%の比で含有する請求項8に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項17】 重量基準で、サイクロスポリン：0.1～5%、可溶化吸収促進剤：0.5～25%、界面活性剤：0.4～20%、オイル成分：0.4～20%、ゲル化剤：0.1～2.5%、精製水：40～90%、アルカリ化剤：0.05～1.8%の比で含有する請求項16に記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項18】 pHが3～9である請求項1～17のいずれかに記載のサイクロスポリン含有外用剤。

【請求項19】 サイクロスポリンを可溶化吸収促進剤に溶解した溶液に、界面活性剤及びオイル成分を混合して自発乳化エマルジョン予備濃縮液を得た後、ゲル化剤を精製水に溶解したヒドロゲル中に該エマルジョン予備濃縮液を混合し、更にアルカリ化剤を加えることを特徴とする請求項1～18のいずれかに記載のサイクロスポリン含有外用剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、活性成分としてサイクロスポリンを含有する外用剤及びその製造方法に関するものである。更に詳しくは本発明は、サイクロスポリンを含有する自発乳化エマルジョンをヒドロゲルに分散させた外用剤、及び該外用剤を効率よく製造する方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】サイクロスポリンは、11個のアミノ酸が互いにサイクリックペプチド結合で構成されている巨大分子（分子量1202.64）であり、優れた薬理学的作用、特に免疫抑制作用及び抗炎症作用を有する独特のペプチド活性物質である。従って、サイクロスポリンは免疫抑制剤として、腎臓等の臓器移植を行う際、拒否反応を抑制するために広く使用されている。

【0003】1984年以降になると、サイクロスポリンは上述した臓器移植分野における効能以外に、自己免疫反応を主要原因とする種々の疾病に有効であることが明

らかになった [Christopher E. M. Griffiths : Systemic and local administration of cyclosporine in the treatment of psoriasis., J. Am. Acad. Dermatol., 23 (6 part 2) 1242~1247(1990)]。

【0004】サイクロスポリンを適用し得る自己免疫疾患の例としては、関節炎、自己免疫血液疾患、慢性気管支喘息、全身性紅斑、多発性筋炎、全身性蕁皮症、ウェーゲナー (Wegener's) 症候群、重症筋無力症、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、自己免疫性腸疾患 (自然発生の潰瘍性大腸炎、クローン病)、サルコイドーシス、多発性硬化症、若年型糖尿病、葡萄膜炎、乾癬性関節炎、糸球体腎炎、円形脱毛症、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎等が挙げられる。

【0005】特にサイクロスポリンは、既知の治療剤ではあまり効果の認められない重症の乾癬患者に適用することのできる薬剤の一つとして有用である。1979年に Mueller、Hermann 等は、関節炎患者 (乾癬性関節炎) の治療中にサイクロスポリンが皮膚病に対して有効であることを見出し、報告した。その後、これに類似した効果が継続的に報告されており、この様な多くの研究を通してサイクロスポリンは乾癬の治療に非常に有効であることが明らかになった。更に、Zachariae 等はサイクロスポリンが尋常性乾癬の他、膿疱性乾癬にも有効であるのみならず、手掌や足趾の膿疱症にも効果を奏する旨報告した [Zachariae H. and Olsen T.S. : Efficacy of Cyclosporin A in psoriasis ; An overview of dose/response, indications, contraindications and side-effects. Clinical Nephrology, 43(3), 154 ~ 158(1995), Laburte C., Grossman R. et al. : Efficacy and Safety of Oral Cyclosporin A (CyA ; Sandimmun®) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. Br. J. Dermatol., 130, 366 ~ 375(1994)]。

【0006】サイクロスポリンを用いて乾癬を治療するに当たっては、短期療法の場合、サイクロスポリンを 6 mg/kg/日 の用量で2か月間、若しくは 14 mg/kg/日 の用量で2週間経口投与し、長期療法の場合は、サイクロスポリンを $1 \sim 4 \text{ mg/kg/日}$ の用量で12~25か月間経口投与することが一般に知られている [Christopher E. M. Griffiths : Systemic and local administration of cyclosporine in the treatment of psoriasis., J. Am. Acad. Dermatol., 23(6part 2), 1242 ~ 1247(1990)]。

【0007】しかしながら、上記サイクロスポリン濃度は、乾癬治療には有効であるが、高濃度である為、副作用として高血圧や腎毒性が発生する場合がある [Fry L. : Cyclosporin A in the treatment of psoriasis ; A review. J. Dermatol. Treat., 5(suppl. 1), 52 ~ 54 (1994), Zachariae H. and Olsen T. S. : Efficacy of cyclosporin A in psoriasis ; An overview of dose/re-

sponse, indications, contraindications and side-effects. Clinical Nephrology, 43(3), 154~158(1995)]。

また、 14 mg/kg/日 という高用量でサイクロスポリンを投与したとしても、皮膚濃度はせいぜい 3.5 ng/mg 程度に過ぎないことが知られており、上述した経口投与法は、乾癬治療に必ずしも有効であるとは言えなかった。

【0008】乾癬治療におけるサイクロスポリンの他の投与方法としては皮下注射法が挙げられる。この投与方法は、1回当たり 1.7 mg/mL の製剤を 2 mL 皮下注射し、これを週3回ずつ合計4週間投与する方法であるが、注射時に痛みを伴う他、軽い浮腫等の副作用も見られるため、服薬順応度が良好でないという短所がある

[V. C. Ho, C. E. M. Griffiths, C. N. Ellis, A. K. Gupta, C. C. McCuaig, B. J. Nickoloff, K. D. Cooper, T. A. Hamilton and J. J. Voorhees : Intraleisional cyclosporine in the treatment of psoriasis, J. Am. Acad. Dermatol., 22(1), 94~100(1990)]。

【0009】この様にサイクロスポリンを長期間経口投与すると深刻な副作用が生ずることから、皮膚にのみ局所的に生じる疾患の場合には、サイクロスポリンを全身投与せずに局所的に投与し、目的とする病変部位に直接作用させることが好ましい。この方法であれば、薬剤の投与量を低減し得ると共に、該病変部位における薬剤の濃度が高まるので薬剤の効能が向上し、しかも副作用も少なくすることができるからである。

【0010】しかしながら、サイクロスポリンを外用剤に製剤化することは、水溶性薬剤や低分子量の薬剤を製剤化させるのとは異なり、非常に難しい。その理由は、前述した様にサイクロスポリンが分子量1200以上の高分子ポリペプチド化合物であり、角質層を介して疾患部位まで浸透することが困難なためである。従って、この様なサイクロスポリンの特性により、これまでに研究されているサイクロスポリン外用剤は、いずれも皮膚浸透力が低く角質層を通過することができず、所望の効果が十分得られない旨報告されている [R. C. Hermann, R. S. Taylor, C. N. Ellis, N. A. Williams, N. D. Weiner, G. L. Flynn, T. M. Annesley and J. J. Voorhees : Topical cyclosporin for psoriasis ; In vitro skin penetration and clinical study., Skin Pharmacol., 1, 246 ~ 249(1988), J. I. Duncan, R. A. Wakeel, A. J. Winfield, A. D. Ormerod and A. W. Thomson : Immunomodulation of psoriasis with a topical cyclosporin A formulation., Acta. Derm. Venereol. (Stockh), 73(2), 84~87(1993), Heule F., Laijendecker R. and van Joost : Topical cyclosporin A treatment in psoriasis and other dermatological diseases ; theoretical and practical aspects. J. Dermatol. Treat., 2, 149 ~ 153(1992)]。

【0011】この様に、サイクロスポリン外用剤に関し

ては、これまで多くの研究がなされているにもかかわらず、いずれも前述の皮膚疾患に対しては有効な治療効果を奏することができたとは認め難い。その理由は、前述した通り、サイクロスポリン自体は皮膚疾患に有効であるものの、外用剤に製剤化したとしても、角質層を通過して目的とする病所部位まで、うまく到達することができないからである。例えば、特開平5-310591号（1993年11月22日公開）には、揮発性低級アルコールを用いて製剤化したサイクロスポリン外用剤が開示されている。しかしながら、この製剤は、貯蔵時の長期安定性に問題があるだけでなく、皮膚に塗布した際、アルコールが速やかに揮発して難溶性のサイクロスポリンが析出してしまい、薬効が変化する場合があるという短所がある。また、WO第9520379号（1995年8月3日出願）には、リポソームを用いたサイクロスポリン外用剤が開示されているが、リポソームの製造方法は実用的でなく、実用化が殆ど不可能であるという短所がある。一方、英国特許第2218334B号には、吸収促進剤としてC₁₂、モノ-またはポリ-脂肪酸またはアルコールを含有するサイクロスポリン外用剤が開示されているが、この製剤も、十分な皮膚透過性が得られないので好ましくない。この様に上記サイクロスポリン外用剤は、いずれも有効な効果が得られず、皮膚透過性を高める観点から配合されたものではなかった。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記事情に着目してなされたものであって、その目的は、サイクロスポリンが皮膚の角質層を通過して目的とする真皮部位まで効果的に到達できる様、充分な皮膚透過性を有すると共に、薬理学的に有用で且つ安定性の高いサイクロスポリン含有外用剤を提供することにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決することのできた本発明のサイクロスポリン含有外用剤は、ヒドロゲル中に、サイクロスポリンを含有する自乳化エマルジョンを分散させたものであるところに要旨を有する。ここで、活性成分であるサイクロスポリンはサイクロスポリンAであることが好ましい。

【0014】また、上記自乳化エマルジョンは、可溶化吸収促進剤として、200℃以上の沸点を有する両親媒性の非アルコール性溶媒を含有することが好ましい。具体的には、上記可溶化吸収促進剤は、ジメチルイソソルビド、プロピレンカーボネート及びN-アルキル-2-ピロリドンよりなる群から選択される少なくとも1種であることが推奨される。この可溶化吸収促進剤は、1種のみ（例えばジメチルイソソルビドまたはN-メチル-2-ピロリドン、より好ましくはN-メチル-2-ピロリドン）を含有するものであっても良いし、或いは2種以上を含有するものであっても良い。

【0015】更に、本発明のサイクロスポリン含有外用

剤は、界面活性剤、オイル成分、ゲル化剤、精製水及びアルカリ化剤よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものであっても良い。

【0016】このうち上記界面活性剤としては、天然植物性オイルのトリグリセリドとポリアルキレンポリオールのトランスエステル化反応生成物、天然植物性オイルとポリオキシエチレングリコールのエステル化反応生成物、水素化植物性オイルとポリオキシエチレングリコールのエステル化反応生成物、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、及びアルキルポリオキシエチレンエーテルよりなる群から選択される少なくとも1種であることが好ましく、なかでも、天然植物性オイルのトリグリセリドとポリアルキレンポリオールのトランスエステル化反応生成物であることが推奨される。

【0017】また、上記オイル成分としては、HLBが10以下の中級脂肪酸トリグリセリド、植物性オイルまたは動物性オイルであることが好ましく、具体的には、精製魚油、コーン油、またはカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドの使用が推奨される。尚、サイクロスポリンの溶解度を高める目的で、上述したHLBが10以下であるオイルと、HLBが10以上のオイルを混合して使用することもできる。

【0018】更に上記ゲル化剤としては、セルロース誘導体、カルボキシビニルポリマー及びポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体よりなる群から選択される少なくとも1種であることが好ましく、より好ましいのはカルボキシビニルポリマーである。

【0019】本発明のサイクロスポリン外用剤は、重量基準で、サイクロスポリン：0.1～10%、可溶化吸収促進剤：0.5～50%、界面活性剤：0.4～40%、オイル成分：0.4～40%、ゲル化剤：0.1～5%、精製水：0.1～90%、アルカリ化剤：0.01～3.5%の比で含有することが好ましく、より好ましいのは、サイクロスポリン：0.1～5%、可溶化吸収促進剤：0.5～25%、界面活性剤：0.4～20%、オイル成分：0.4～20%、ゲル化剤：0.1～2.5%、精製水：40～90%、アルカリ化剤：0.05～1.8%である。この様なサイクロスポリン外用剤のpHは3～9であることが好ましい。

【0020】また、上記課題を解決することのできた本発明のサイクロスポリン含有外用剤の製造方法とは、サイクロスポリンを可溶化吸収促進剤に溶解した溶液に、界面活性剤及びオイル成分を混合して自乳化エマルジョン予備濃縮液を得た後、ゲル化剤を精製水に溶解したヒドロゲル中に該エマルジョン予備濃縮液を混合し、更にアルカリ化剤を加えるところに要旨を有するものである。

【0021】

【発明の実施の形態】本発明者等は、サイクロスポリン

10

20

30

40

50

が皮膚の角質層を通過し、目的とする真皮部位まで効果的に到達できる様、優れた皮膚透過性を有し、しかも薬理的に有用で且つ安定性に優れたサイクロスポリン含有外用剤を提供すべく鋭意検討した結果、上述した特定の組成からなる外用剤を見出し、本発明を完成したのである。以下、本発明の外用剤を構成する各成分について説明する。

【0022】(i) サイクロスポリン

サイクロスポリンは、本発明外用剤の活性成分として使用される。本発明において使用し得るサイクロスポリンとしては、サイクロスポリンA、B、C、D及びG等が挙げられるが、最も好ましいのは、臨床的有用性が高く薬物特性にも優れたサイクロスポリンAである。

【0023】(ii) 可溶化吸収促進剤

本発明の外用剤において用いられる第2の必須成分は可溶化吸収促進剤である。上記可溶化吸収促進剤としては、200℃以上の高沸点を有する両親媒性（親水性及び親油性の両方を有する）の非アルコール性溶媒のうち、サイクロスポリンの経皮浸透力を高める作用を有するものはいずれも使用することができる。即ち、本発明において使用される可溶化吸収促進剤は、サイクロスポリンの製剤化に当たり、適切な溶解度を有するのみならず、物性面では、親水性及び親油性の両方の性質を合わせ持つ共界面活性剤（Cosurfactant）として作用し、製剤の乳化に有用である。更に、従来の外用剤で使用されていた揮発性の高い低級アルコール類とは異なり沸点が200℃以上と非常に高いので、製剤化して保存したとしても経時変化を起こす恐れはなく、その含量を一定に維持することができるので、組成の均一性を確保し得るという利点を有し、また、皮膚に塗布する際にも、揮発する恐れがないので一定の組成を維持し得、サイクロスポリンの皮膚浸透力を一層高めることができる、という二重の効果を奏するものである。本発明に用いられる可溶化吸収促進剤は、上述した効果を奏するものであれば全て使用することができる。

【0024】上記可溶化吸収促進剤としては、ジメチルイソソルビド（沸点：234℃）、プロピレンカーボネート（沸点：242℃）、N-低級アルキル-2-ピロリドン（「低級アルキル」とは、炭素数が1～6個のアルキルを意味する）が挙げられる。このうち特に好ましいのはN-メチル-2-ピロリドン（沸点：202℃）及びジメチルイソソルビドである。これらの可溶化吸収促進剤は、単独で使用しても良いし、或いは、経皮透過性を調節する目的で、2種以上を混合して使用することもできる。

【0025】(iii) ゲル化剤

上記ゲル化剤としては、水を添加してゲルを形成することのできるものであれば全て使用することができ、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、カルボキシ

メチルセルロースナトリウム（Na・CMC）等の様なセルロース誘導体；カルボキシビニルポリマー〔商品名：カルボボル（Carbopol®）、BF Goodrich Chemical〕、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー〔商品名：プルロニック（Pluronic®）、BASF〕等が挙げられる。これらのうち、好ましいのはカルボキシビニルポリマーである。

【0026】(iv) 精製水

精製水は、上記ゲル化剤を溶解してヒドロゲルを調製するのに用いられる。この様な精製水としては、薬学的に許容される等級の水が挙げられる。前述した様に本発明の外用剤は、ヒドロゲル中に、サイクロスポリンを含有する自発乳化エマルジョン（可溶化吸収促進剤として、200℃以上の沸点を有する両親媒性の非アルコール性溶媒を含有するもの）を分散させたものであり、基本的には、上記（i）～（iv）の成分を必須的に含むものであるが、更に、下記の成分を必要に応じて添加することができる。

【0027】(v) 界面活性剤

上記界面活性剤としては、親油性成分のサイクロスポリンおよび可溶化吸収促進剤、更に必要に応じて添加されるオイル成分（後記する）を、ヒドロゲル中に混合して安定に乳化させ、均一なエマルジョンを形成することのできるものであって、薬学的に許容されるもの（陰イオン系、陽イオン系、非イオン系またはこれらの両方を具備したもの）が挙げられる。このなかでも、皮膚に対する刺激性の少ない非イオン系界面活性剤を使用することが好ましい。

【0028】本発明に使用される界面活性剤としては、天然植物性オイルのトリグリセリドとポリアルキレンポリオールとのトランスエステル化反応生成物、天然植物性オイルとポリオキシエチレングリコールのエステル化反応生成物、水素化植物性オイルとポリオキシエチレングリコールのエステル化反応生成物、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、アルキルポリオキシエチレンエーテル等が挙げられ、これらのうち代表的なものとしては、商品名ラブラフィル（Labrafil；Gattefosse）で市販されている天然植物性オイルとポリオキシエチレングリコールのエステル化反応生成物；商品名クレモポー（Cremophor；BASF）で市販されているヒマシ油とエチレンオキシドの反応生成物；商品名ツイン（Tween；ICI）で市販されているモノー及びトリーのラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタンエステル、モノー及びトリーのバルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタンエステル、モノー及びトリーのステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタンエステル、モノー及びトリーのオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンエステル；商品名スパン（Span；ICI）で市販されるソルビタンの脂肪酸エステル；及び商品名ブリジ（Brij；BASF）で市販されるポリオキシエチレンア

10

20

30

40

50

ルキルエーテル等が挙げられる。このなかでも最も好ましいのは、ラブラフィルM1944CS（杏仁油PEG-6エステル）である。

【0029】上記界面活性剤は、単独で使用しても良いが、乳化状態を改善する目的で、2種以上を混合して使用することが推奨される。例えば、ラブラフィルM1944CSにクレモポーEL（ヒマシ油に35モルのエチレンオキシドが付加されたポリオキシエチレン）等を混合したり、ラブラフィルM1944CSにイオン性界面活性剤のラウリル硫酸ナトリウム等を混合して使用することができ

【0030】(vi) オイル成分

オイル成分としては、水中油(o/w)型エマルションにおいて要求されるHLB10以下のオイルであればいずれも使用することができる。例えば、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド等の中級脂肪酸トリグリセリド（HLB約5）；天然植物性オイル（HLB6～8）、例えばコーン油、椰子油、綿実油、大豆油、菜種油、紅花油、ひまわり油等；精製魚油等の動物性オイル等が挙げられる。更に、サイクロスポリンの溶解度を高める目的で、上記HLBが10以下のオイルに、HLBが10以上のヒマシ油（HLB約14）や硬質流動パラフィン（HLB10～11）等を混合して使用することもでき

【0031】(vii) アルカリ化剤

本発明の外用剤には、pHを適切に調整（好ましくはpH3～9）する為に、アルカリ化剤を使用することができる。具体的には、無機アルカリ性物質（例えばNa₂HPO₄、NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH等）や有機アルカリ性物質（例えば塩基性アミノ酸、アミン類等）のアルカリ化剤を使用することができ

【0032】本発明の外用剤は、重量基準で、(i) サイクロスポリン：0.1～10%、(ii)可溶性吸収促進

(A) エマルション予備濃縮液

| | |
|--------------------|---------|
| サイクロスポリン | 10mg |
| ジメチルイソソルビド | 50mg |
| ラブラフィルM1944CS | 37.5mg |
| カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド | 34.25mg |

(B) ヒドロゲル

| | |
|--------------|---------|
| カルボボル940 | 13.5mg |
| 精製水 | 854.1mg |
| (C) 水酸化ナトリウム | 0.675mg |

上記エマルション予備濃縮液(A)とヒドロゲル(B)を混合し、常温にて攪拌した後、水酸化ナトリウム水溶液(C)を加えることにより、エマルション含有ヒドロゲル製剤を製造した。

※

(A) エマルション予備濃縮液

| | |
|---------------|--------|
| サイクロスポリン | 10mg |
| N-メチル-2-ピロリドン | 50mg |
| ラブラフィルM1944CS | 37.5mg |

* 剤：0.5～50%、(iii)ゲル化剤：0.1～5%、(vi)精製水：0.1～90%、(v)界面活性剤：0.4～40%、及び(vi)オイル成分：0.4～40%、及び(vii)アルカリ化剤：0.01～3.5%を含むことが好ましく、より好ましいのは、(i)サイクロスポリン：0.1～5%、(ii)可溶性吸収促進剤：0.5～25%、(iii)ゲル化剤：0.1～2.5%、(vi)精製水：40～90%、(v)界面活性剤：0.4～20%、(vi)オイル成分：0.4～20%、及び(vii)アルカリ化剤：0.05～1.8%である。上記各成分をこの様な重量比率で含有するエマルション含有ヒドロゲル製剤は、pHが好ましい範囲(3～9)に調整されたものになる。

【0033】次に、上述した本発明のサイクロスポリン含有外用剤を製造するに当たっては、まず、サイクロスポリンを可溶性吸収促進剤に溶解し、この溶液に、必要に応じて界面活性剤及びオイル成分を均一に混合して自発乳化エマルション予備濃縮液を調製する。次に、これとは別に、ゲル化剤を精製水に加え、攪拌して均一に溶解させることによりヒドロゲルを調製する。このヒドロゲル中に上記エマルション予備濃縮液を少しずつ加え、均一に攪拌してエマルションを形成させた後、更に必要に応じてアルカリ化剤を加え、混合することにより、所望のサイクロスポリン含有外用剤を調製することができる。

【0034】以下実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、下記実施例は本発明を制限するものではなく、前・後記の趣旨を逸脱しない範囲で変更実施することは全て本発明の技術的範囲に包含される。

【0035】

【実施例】

実施例1

※【0036】実施例2

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法により本発明の外用剤を製造した。

| | |
|--------------------|---------|
| 11 | 12 |
| カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド | 34.25mg |
| (B) ヒドロゲル | |
| カルボボル940 | 13.5mg |
| 精製水 | 854.1mg |
| (C) 水酸化ナトリウム | 0.675mg |

【0037】実施例3

*より本発明の外用剤を製造した。

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に*

| | |
|-----------------|---------|
| (A) エマルション予備濃縮液 | |
| サイクロスポリン | 10mg |
| ジメチルイソソルビド | 50mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 37.5mg |
| コーン油 | 34.25mg |
| (B) ヒドロゲル | |
| カルボボル934 | 0.3mg |
| 精製水 | 854.1mg |
| (C) 水酸化ナトリウム | 0.675mg |

【0038】実施例4

※より本発明の外用剤を製造した。

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に※

| | |
|-----------------|---------|
| (A) エマルション予備濃縮液 | |
| サイクロスポリン | 50mg |
| N-メチル-2-ピロリドン | 200mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 100mg |
| 綿実油 | 100mg |
| (B) ヒドロゲル | |
| カルボボル940 | 20.0mg |
| 精製水 | 528.5mg |
| (C) 水酸化ナトリウム | 1.5mg |

【0039】実施例5

★より本発明の外用剤を製造した。

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に★

| | |
|-----------------|---------|
| (A) エマルション予備濃縮液 | |
| サイクロスポリン | 10mg |
| ジメチルイソソルビド | 50mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 37.5mg |
| 精製魚油 | 34.25mg |
| (B) ヒドロゲル | |
| カルボボル934 | 13.5mg |
| 精製水 | 843.4mg |
| (C) 水酸化ナトリウム | 11.4mg |

【0040】実施例6

☆より本発明の外用剤を製造した。

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に☆40

| | |
|-----------------|---------|
| (A) エマルション予備濃縮液 | |
| サイクロスポリン | 10mg |
| ジメチルイソソルビド | 50mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 37.5mg |
| ヒマシ油 | 34.25mg |
| (B) ヒドロゲル | |
| カルボボル940 | 13.5mg |
| 精製水 | 843.4mg |
| (C) 水酸化ナトリウム | 11.4mg |

【0041】実施例7

50 下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に

より本発明の外用剤を製造した。

(A) エマルジョン予備濃縮液

| | |
|-----------------|------|
| サイクロスポリン | 10mg |
| ジメチルイソソルビド | 50mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 50mg |
| 硬質流動パラフィン | 20mg |

(B) ヒドロゲル

| | |
|----------|---------|
| カルボボル940 | 13.5mg |
| 精製水 | 845.1mg |

(C) 水酸化ナトリウム

11.4mg

【0042】実施例8

*より本発明の外用剤を製造した。

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に*

(A) エマルジョン予備濃縮液

| | |
|-----------------|---------|
| サイクロスポリン | 10mg |
| ジメチルイソソルビド | 50mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 37.5mg |
| コーン油 | 34.25mg |

(B) ヒドロゲル

| | |
|----------|---------|
| カルボボル940 | 13.5mg |
| 精製水 | 843.4mg |

(C) 水酸化ナトリウム

11.4mg

【0043】実施例9

※より本発明の外用剤を製造した。

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に※

(A) エマルジョン予備濃縮液

| | |
|-----------------|---------|
| サイクロスポリン | 10mg |
| ジメチルイソソルビド | 50mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 37.5mg |
| コーン油 | 34.25mg |

(B) ヒドロゲル

| | |
|----------|--------|
| カルボボル940 | 13.5mg |
| 精製水 | 470mg |

(C) 水酸化ナトリウム

11.4mg

【0044】実施例10

★より本発明の外用剤を製造した。

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に★

(A) エマルジョン予備濃縮液

| | |
|-----------------|---------|
| サイクロスポリン | 10.0mg |
| ジメチルイソソルビド | 50.0mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 37.5mg |
| コーン油 | 34.25mg |

(B) ヒドロゲル

| | |
|----------|--------|
| カルボボル940 | 13.5mg |
| 精製水 | 1410mg |

(C) 水酸化ナトリウム

11.4mg

【0045】実施例11

☆より本発明の外用剤を製造した。

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に☆

(A) エマルジョン予備濃縮液

| | |
|--------------------|-------|
| サイクロスポリン | 10mg |
| N-メチル-2-ピロリドン | 100mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 50mg |
| カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド | 40mg |

15

16

| | |
|--------------|---------|
| クレモボーEL | 30mg |
| (B) ヒドロゲル | |
| カルボボル940 | 10mg |
| 精製水 | 759.5mg |
| (C) 水酸化ナトリウム | 0.5mg |

【0046】実施例12

*より本発明の外用剤を製造した。

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に*

| | |
|-----------------|---------|
| (A) エマルション予備濃縮液 | |
| サイクロスポリン | 10mg |
| N-メチル-2-ピロリドン | 100mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 40mg |
| ヒマシ油 | 50mg |
| クレモボーEL | 40mg |
| (B) ヒドロゲル | |
| カルボボル940 | 10mg |
| 精製水 | 749.5mg |
| (C) 水酸化ナトリウム | 0.5mg |

【0047】実施例13

※より本発明の外用剤を製造した。

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に※

| | |
|--------------------|---------|
| (A) エマルション予備濃縮液 | |
| サイクロスポリン | 30mg |
| N-メチル-2-ピロリドン | 150mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 105mg |
| カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド | 90mg |
| クレモボーEL | 30mg |
| ヒマシ油 | 30mg |
| (B) ヒドロゲル | |
| カルボボル940 | 10mg |
| 精製水 | 554.5mg |
| (C) 水酸化ナトリウム | 0.5mg |

【0048】実施例14

★より本発明の外用剤を製造した。

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に★

| | |
|--------------------|---------|
| (A) エマルション予備濃縮液 | |
| サイクロスポリン | 10mg |
| N-メチル-2-ピロリドン | 50mg |
| プロピレンカーボネート | 10mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 35mg |
| カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド | 30mg |
| クレモボーEL | 10mg |
| ヒマシ油 | 10mg |
| (B) ヒドロゲル | |
| カルボボル940 | 10mg |
| 精製水 | 834.5mg |
| (C) 水酸化ナトリウム | 0.5mg |

【0049】比較例1

☆より比較例の外用剤を製造した。

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に☆

| | |
|-----------------|---------|
| (A) エマルション予備濃縮液 | |
| サイクロスポリン | 10mg |
| ジメチルイソソルビド | 406.6mg |
| ラブラフィルM 1944 CS | 304.9mg |

17

ヒマシ油

【0050】比較例2

下記の成分を使用し、実施例1と実質的に同様の方法に*

(A) エマルジョン予備濃縮液

サイクロスポリン

ラブラフィルM 1944 CS

ヒマシ油

(B) ヒドロゲル

カルボボル940

精製水

(C) 水酸化ナトリウム

【0051】実験例1：無毛マウスを用いた試験管内
(in vitro) 経皮透過性試験

本発明のサイクロスポリン含有外用剤における皮膚透過性を評価する為に、無毛マウス (hairless mouse) を用いてフランズセル (Franz cell) における収容器液中のサイクロスポリン濃度を時間毎に測定した。具体的な実験方法は以下の通りである。

【0052】無毛マウス(5週齢雄マウス)に20%ウレタン溶液を1.2g/kgの投与用量で皮下注射して麻酔をかけた後、腹部の皮膚を切り取った。使用したフランズセルの膜は、表面積：3.14cm²、収容器容積：13mLであり、水容器溶液としては40%プロピレングリコール溶液を使用した。

【0053】上記無毛マウスの皮膚の上に、前述の様に作成した外用剤をサイクロスポリンの塗布量が500μgになる様に塗布した後、600rpmの条件下、一定時間毎に水容器溶液を300μLずつ採取し、HPLCで分析すると共に、水容器溶液を毎回300μLずつ補充していった。分析に用いたHPLC条件は下記の通りである。

カラム：μ-ボンダパック (Bondapak[®]) C18 (3.9×300mm, Waters)

検出器：UV210nm

移動相：アセトニトリル：メタノール：水=70：15：35

流速：1.2mL/分

成分

サイクロスポリン

バセニルアルコール (Vaccenyl alcohol)

イソプロピルアルコール

ツイン80

エアロシル (SiO₂)

測定結果を図2に示す。尚、図中、○は実施例1、●は実施例2、■は比較例2、□は対照製剤Aの結果を夫々示す。

【0057】図2の結果から明らかな様に、ジメチルイソソルビド (実施例1) やN-メチル-2-ピロリドン (実施例2) の如く本発明に用いられる可溶性吸収促進剤を含む外用剤は、可溶性吸収促進剤を含まない比較例

18

278.5mg

*より比較例の外用剤を製造した。

10mg

62mg

56mg

13.5mg

847.1mg

11.4mg

※カラム温度：70℃

注入量：100μL

【0054】1. オイル成分の種類による検討

オイル成分の種類を種々変化させ、サイクロスポリン含有外用剤の経皮透過性を上記の方法で測定することにより、オイル成分が経皮透過性に及ぼす影響を検討した。この試験には、実施例1、5、6～8の外用剤を使用した。測定結果を図1に示す。尚、図中、■は実施例1、●は実施例5、□は実施例6、△は実施例7、○は実施例8の結果を夫々表す。

【0055】図1から分かるように、水中油 (o/w) 型エマルジョンでの要求HLB値の低いオイルである精製魚油 (実施例5)、コーン油 (実施例8) 及び中級脂肪酸トリグリセリド (実施例1) を使用した外用剤は、いずれもヒマシ油 (実施例6) や硬質流動パラフィン (実施例7) を使用した外用剤に比べて優れた皮膚透過性を示した。

【0056】2. 可溶性吸収促進剤の種類による検討
可溶性吸収促進剤の種類を種々変化させ、サイクロスポリン含有外用剤の経皮透過度を上記の方法で測定することにより、可溶性吸収促進剤が経皮透過性に及ぼす影響を検討した。この試験には、本発明例として実施例1及び2の外用剤を使用し、対照例として、比較例2の外用剤、及び英国特許第2218334B号の実施例1.1に挙げられた下記組成からなる対照外用剤Aを使用した。

含有比率 (重量%)

20

20

40

20

適量

2の製剤；C₁₂₋₁₄脂肪酸および脂肪酸アルコールを使用した対照製剤Aに比べて、優れた皮膚透過性を有している。従って、本発明例の如く可溶性吸収促進剤を添加することは、所望の皮膚透過性を得るのに極めて重要であることが分かる。

【0058】3. 水分量の検討

水の量を種々変化させ、サイクロスポリン含有外用剤の

※

20

30

50

経皮透過性を上記の方法で測定することにより、水分量が経皮透過性に及ぼす影響を検討した。この試験には、本発明例として実施例8～10の外用剤を使用し、対照製剤としては比較例1の外用剤を使用した。測定結果を図3に示す。図中、●は実施例8（水分85%）、○は実施例9（水分75%）、■は実施例10（水分90%）、□は比較例1（水分0%）の結果を夫々示す。

【0059】図3から明らかな様に、水分を全く含有しない比較例1の外用剤は極めて低い皮膚透過性を示すのに対し、水分を含有する本発明例は、いずれも皮膚透過性に優れており、所望の皮膚透過性を得るには、ある程度以上の水分が必要であることが分かる。従って、本発明の如くエマルジョンがヒドロゲル中に均一に分散されているものは、サイクロスポリンの皮膚透過性を有効に発揮することができる。

【0060】実験例2：無毛マウスを用いた生体内経皮透過性試験

本発明のサイクロスポリン含有外用剤における生体内皮膚透過性を評価するに当たって、特開平5-310591号に記載のサイクロスポリン5%含有製剤を対照製剤として用い、両者を比較評価した。

【0061】この試験では、無毛マウスの生存皮膚組織（viable tissue）におけるサイクロスポリン濃度を各時間毎に測定した。具体的には、まず、無毛マウスを仰向けに（in dorsal position）し、その腹部に、薬物塗布面積が1cm²（1×1cm、120mg）となる様にシリコン（Shin-Etsu silicone、一般型RTVゴム、KE45W、デオキシムタイプ100g、Korca）を塗って薬物が漏れないようにした後、本実施例に使用する各外用剤を0.04g/cm²の割合で均一に塗布した。

【0062】塗布後2時間、8時間、14時間及び24時間目に、エタノールに浸した綿で上記外用剤を2回拭き取った後、更に乾いた綿で拭き取った。次いで、水に*

| 成 分 | |
|---------------------------|----|
| サイクロスポリン | 5 |
| 95%エタノール | 2 |
| ミリスチン酸イソプロピルエステル | 5 |
| オリーブ油 | 48 |
| モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール（5） | 35 |
| エアロシル | 5 |
| 含有比率（重量%） | |

測定結果を図4に示す。図中、■は実施例2（サイクロスポリン1%）、□は対照製剤例（サイクロスポリン5%）の結果を夫々示す。

【0065】図4から明らかな様に、本発明の外用剤を使用した場合は、対照製剤を使用した場合に比べて生存皮膚組織におけるサイクロスポリン濃度が顕著に高いことから、本発明の外用剤は、皮膚浸透性が極めて良好であることが分かる。

【0066】

* 浸した綿で1回拭き取った後、スコッチテープ（3M Scotch 810 tape）を用い、接着して剥がす操作を20回繰り返すことにより角質層を除去した。塗布した薬物をできるだけ除去した後、生存皮膚組織に吸収された薬物量を下記の方法によりHPLCで測定した。

【0063】生存皮膚組織中の薬物量は以下の方法で分析した。即ち、生存皮膚組織を0.15Mトリス緩衝液（pH7.6、10mL）の中に加え、テフロン乳棒（Teflonpestle）を用いて10,000rpmで10分間均質化した後、更に10,000rpmで5分間遠心分離し、その上清3mLを採取した。得られた上清液に、内部標準溶液（溶液1mL当たりサイクロスポリンDを20μg含有）を100μL加えた後、ジメチルエーテルを2mL加えて2分間振蕩した。この上清1.5mLを採取し、活性化されたベイカーボンド（Bakerbond：J.T. Baker, U.S.A）シリカゲルカラムに展開した後、n-ヘキサン（3mL）で洗浄し、メタノール3mLで溶出させた。得られた溶出液をN₂ガスで乾燥した後、移動相200μLを加え、このうちの溶液100μLをHPLCに供した。分析に用いたHPLC条件は下記の通りである。

カラム：μ-ボンダバック（Bondapak）C18（3.9×300mm：Waters）
 検出器：UV210nm
 移動相：アセトニトリル：メタノール：水=58：15：40
 流速：1.0mL/分
 カラム温度：70℃
 注入量：100μL

【0064】本実験例では、本発明例として実施例2の外用剤（サイクロスポリン1%製剤）を使用し、一方、対照製剤としては、特開平5-310591号の実施例6に記載された、下記組成からなる3番目の処方例（サイクロスポリン5%製剤）を使用した。

【発明の効果】本発明の外用剤は上記の様に構成されているので、以下の利点を有する。まず第一に、本発明の外用剤は、安定性及び皮膚浸透性に優れている。従来のサイクロスポリン外用剤（特開平5-310591号）は、揮発性の高い低級アルコール類（エタノール、イソプロパノール等）を溶剤として使用しているので、長年にわたる製剤の貯蔵安定性に問題があるだけでなく、塗布時には、アルコール類が揮発して濃度が低くなる結果、サイクロスポリンが溶液状態で析出してしまい、薬

効に変化が生じたり、経皮吸収が困難になったりする。

【0067】これに対して本発明の外用剤は、上記問題を克服する為に、①高沸点で、②サイクロスポリンに対して優れた溶解性を有し、③サイクロスポリンの皮膚浸透性を顕著に増加し得る、といった要件を具備する特定の可溶化吸収促進剤を選択的に用いているので、揮発性が少なく安定性に優れると共に、皮膚に適用する際、有効成分であるサイクロスポリンの優れた皮膚浸透性を持続的に発揮することができるという効果が得られる。

【0068】第二に、本発明の外用剤は皮膚への塗布感が良好である。即ち、本発明の外用剤は、前述した様にエマルジョンを含有するヒドロゲル製剤からなるので、皮膚への塗布性に優れているのみならず、可溶化吸収促進剤の保湿効果によって皮膚接触感が良好で、刺激性などの不快感も少ない。

【0069】第三に、本発明の外用剤は、有効成分であるサイクロスポリンが非常に均一に分散されており、製剤学的に優れた薬剤である。通常、直径が1~3 μ mのエマルジョン粒子を均一に分散させることは非常に難しいが、本発明の外用剤は自乳化エマルジョンとして製

*剤設計されているので、特別な温度制御等を施さなくても、粘性のヒドロゲル基剤中にエマルジョン粒子を均一に且つ容易に分散させることができる。従って本発明の外用剤は、長期間保管しても安定であり、優れた皮膚浸透性を長期間維持することができる。

【0070】第四に、本発明の外用剤は製造方法が容易である。即ち、本発明によれば、水と接触して自発的にエマルジョンを形成するので、温度調節といった特別な制御を施す必要がなく、混合・搅拌操作により容易に乳化し得、ヒドロゲル基剤中に容易に且つ均一に分散させることができる。

【図面の簡単な説明】

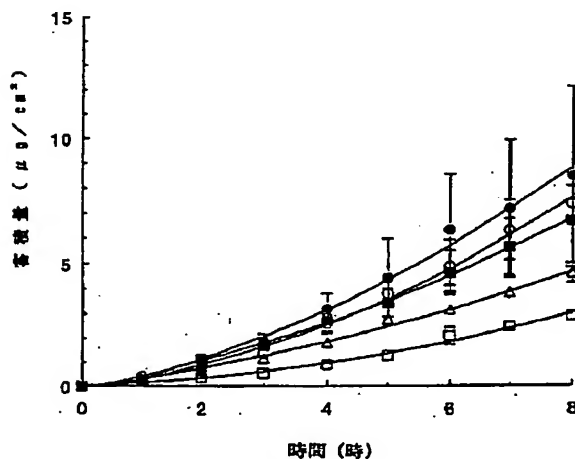
【図1】オイル成分の種類と、サイクロスポリン含有外用剤の経皮透過性との関係を調べたグラフである。

【図2】可溶化吸収促進剤の種類と、サイクロスポリン含有外用剤の経皮透過性との関係を調べたグラフである。

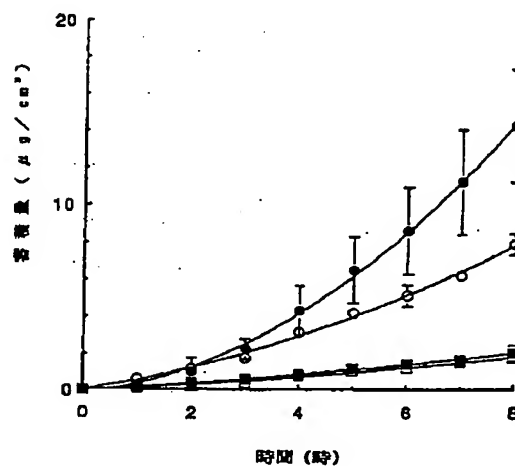
【図3】水分量と、サイクロスポリン含有外用剤の経皮透過性との関係を調べたグラフである。

【図4】実験例2の結果を示すグラフである。

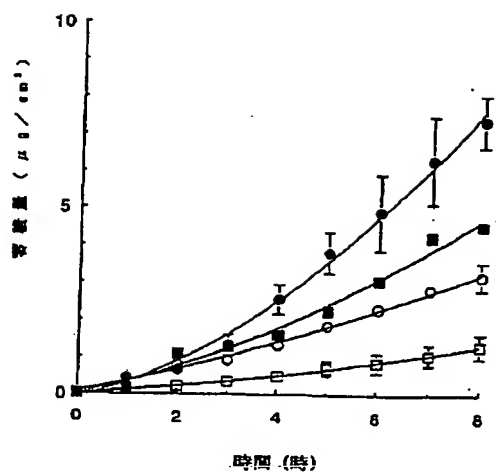
【図1】



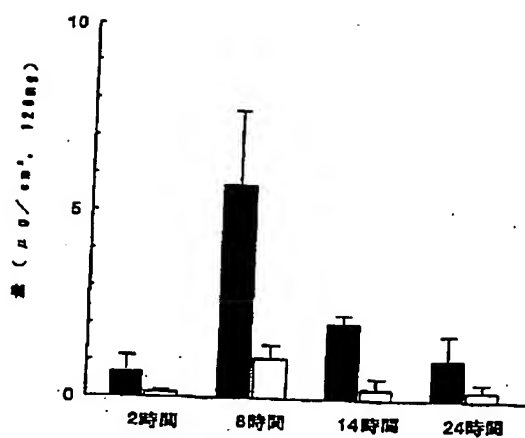
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 李 榮信

大韓民国京畿道水原市八達区八達路3街
116-31

(72)発明者 沈 昌求

大韓民国ソウル特別市江南区ザゴック洞
447-19

(72)発明者 韓 龍海

大韓民国ソウル特別市銅雀区上道4洞192
-18

(72)発明者 李 映周

大韓民国釜山廣域市南区廣安1洞99-28